3M

УДК 61:004.45

В.П. Марценюк, І.Є. Андрущак
Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна
Волинський національний університет імені Лесі Українки, Україна
marceniuk@yahoo.com

Програмне середовище фармакокінетичних системних досліджень

У даній роботі здійснено аналіз програмного забезпечення, яке використовується при проведенні фармакокінетичних досліджень. Запропоновано веб-інтегроване програмне середовище, до складу якого входить бібліотека Java-класів, яка дозволяє моделювати основні способи введення лікарських препаратів.

Вступ

Більшість моделей фармакокінетики вимагають використання методів чисельного моделювання, оскільки вони включають диференціальні рівняння та описи нелінійних процесів. Таким чином рівняння фармакокінетичних моделей призводять до алгоритмів інтегрування, які реалізуються через мови програмування, програмне забезпечення для моделювання або електронні таблиці. Мови програмування для моделювання та комерційні пакети дозволяють підпрограмно використовувати алгоритми інтегрування [1-4] таким чином, що немає жодного сенсу для дослідника заглиблюватися в питання отримання чисельних розв'язків диференціальних рівнянь. Однак якщо для моделювання використовується мова програмування (FORTRAN, BASIC) або електронні таблиці (Lotus 1-2-3, QuattroPro, Microsoft Excel), тоді досліднику доводиться писати програмний код для відповідного алгоритму чисельного інтегрування (наприклад, методів Ейлера, Рунге-Кутта). У таких випадках якість алгоритмів інтегрування залежить від того, яким чином визначені інтервали інтегрування (наприклад, [5], [6]).

Дослідник також повинен володіти поняттями оптимізаційних процедур, що пропонуються пакетами програмного забезпечення, особливо якщо параметри повинні оцінюватися на основі експериментальних даних методами статистичної оптимізації [7]. Сучасні комп'ютери мають прийнятну швидкодію та об'єми пам'яті, що вимагаються у фармакокінетичному моделюванні та оптимізації параметрів. Тому даний аспект сьогодні так гостро не звучить.

Точність чисельного представлення фармакокінетичних моделей визначається процедурою відлагодження, яка полягає в процесі пошуку помилок у комп'ютерних програмах. «Жучки» у фармакокінетичних моделях, що описуються програмою, можуть бути наслідком помилок набору або ж нелогічних математичних тверджень. Для усунення цих помилок важливо уважно вивірити програмні коди моделі. Комерційне програмне забезпечення для моделювання може на етапі переведення коду моделі, написаного мовою високого рівня, в машинну мову визначити синтаксичні / мовні помилки, пов'язані з некоректним записом коду моделі. Однак такі можливості діагностики помилок не можуть визначити помилки, пов'язані з неправильним математичним представленням процесу, описаним коректною мовою програмування без помилок

при наборі. Відповідальність за коректне введення рівнянь, використовуючи програмне забезпечення для моделювання, лягає на дослідника. Перевірка повинна здійснюватися спочатку розробником, а потім особами, що не залучалися до розробки моделі [8].

Відповідальність за те, що комп’ютерна реалізація фармакокінетичної моделі не містить помилок, лежить на розробнику моделі. Коли розробник моделі пише свою власну програму, слід обґрунтувати прийнятність алгоритму та кроків інтегрування. Такі ж питання виникають до щойно створеного комерційного або відкритого програмного забезпечення.

Метою даної роботи є здійснити аналіз існуючого програмного забезпечення, яке використовується у фармакокінетичних дослідженнях, та запропонувати веб-інтегроване програмне середовище, яке реалізує основні математичні моделі введення лікарського препарату.

Основна частина

Програмне забезпечення для фармакокінетичного моделювання включає такі програмні продукти:

– компілятори Fortran з пакетами бібліотек IMSL, C, Pascal, Basic. Багато розробників випускають різні пакети компіляторів. Пакети з компіляторами мов програмування вимагають знання комп’ютерного програмування. Даний підхід є найгнучкішим способом фармакокінетичного моделювання [9], [10];

– ACSL, ACSL-Tox, або AcslXtreme (Advance Continuous Simulation Language) – розробка The Aegis Technologies Group, Inc., Huntsville, AL. Найширше використовується в перфузійному моделюванні задач токсикології [11], [12]. Мова розроблена для моделювання неперервних систем, що описуються залежними від часу нелінійними диференціальними рівняннями;

– SimuSolv – розробка Dow Chemical Company, Midland, MI (на сьогодні більше не розповсюджується поза межами компанії). Вона надає можливість використовувати мову ACSL для опису динамічних нелінійних систем, шо транслюється у FORTRAN [13];

– Matlab (The MathWorks, Natick, MA). Представляє собою математичне програмне забезпечення з обчисленнями на основі матриць, алгоритмами, здатними розв’язувати системи звичайних диференціальних рівнянь, графічного нелінійного моделювання (Simulink) [3];

– Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA). При цьому не потрібно ні транслювати модель, ні компілювати її у програму. Але користувач сам повинен описати алгоритм інтегрування [6], [14];

– ScoP (Simulation Control Program) – розробка Simulation Resources, Inc., Redlands, CA. Є програмою інтерактивного керування конструюванням моделей; коли використовується разом з компілятором C compiler, то SCoP значно спрощує конструювання програми моделювання [1];

– Stella (Isee Systems, Lebanon, NH (колишня High Performance Systems Inc.)). Це програмне забезпечення Macintosh з інтерактивним графічним інтерфейсом; надає можливість користувачу генерувати моделі з діаграмами, вимагаючи мінімального знання комп’ютерного програмування [9];

– Mathematica (Wolfram Research, Inc., Champaign, IL). Це математичне програмне забезпечення з матричними обчисленнями; алгоритми чисельного інтегрування для розв’язку систем звичайних диференціальних рівнянь [2];

– Berkely Madonna (Robert Macey i George Oster, University of California at Berkeley, CA). Це програма для розв'язування диференціальних рівнянь загального призначення. Розроблена в Berkeley при сприянні National Science Foundation і National Institutes of Health. Сьогодні вона використовується в навчальних і комерційних закладах для побудови математичних моделей в наукових дослідженнях і навчанні [4];
– CMATRIX (Robert Ball and Sorell L. Schwartz, Georgetown University, Washington, DC). Це система, що дозволяє користувачу створювати компартментні моделі на основі власного біологічного матеріалу, залишаючи програмному забезпеченню побудову та чисельний розв'язок диференціальних рівнянь [15];
– BASICA (California Department of Pesticide Regulation, Sacramento, CA) реалізує алгоритми чисельного інтегрування, розроблені для перфузійного моделювання [12];
– AVS (Application Visualization System) – розробка Advanced Visual Systems, Inc., Waltham, MA. Це пакет програмного забезпечення візуалізації, здатний імпортувати оброблені зображення і поєднувати їх використання з мовою ACSL для створення тривимірного представлення перфузійних моделей препаратів в організмі [16];
– MCSim (Drs. Bois and Maszle). Дане програмне забезпечення полегшує проведення Баєсівського аналізу перфузійних моделей, хоча не має графічного інтерфейсу [17].

Як видно з наведеного огляду, програмні продукти, що використовуються, не підтримують веб-технології, що створює певні проблеми з їх переносимістю на нові платформи і ширшим використанням.

Тому в даній роботі запропоновано програмне середовище, яке реалізоване у вигляді пакету Java-класів medbioinvestigations. До складу пакета входять наступні пакети і класи:
– пакет Fde містить клас DelaySystemSolution, який призначений для отримання чисельного розв'язку функціонально-диференціальних рівнянь (рівнянь з дискретно або неперервно розподіленим запізненням, інтегро-диференціальних рівнянь). Абстрактні методи fcn та phi описують праві частини та початкові умови рівнянь і визначаються в класах-нащадках;
– пакет Graph містить класи, призначені для графічної візуалізації розв'язків рівнянь. Клас BoundsLocation визначає часові межі для побудови графіків розв'язків. Клас GraphConstruction є головним в пакеті і безпосередньо здійснює побудову графіків (при цьому використовується ще ряд допоміжних класів графічного інтерфейсу). Клас GraphicalSearchValue дозволяє знайти момент часу, в який досягається задане значення траєкторії. Клас FunctionList призначений для збереження списку функцій для відображення в одній графічній площині;
– пакет Pharmacokinetics містить класи з описом основних фармакокінетичних моделей. У моделях використано компартментний підхід. При цьому обмін лікарським препаратом між компартментами здійснюється відповідно до динаміки Міхаеліса-Ментена. Так підпакет ImpulsiveInput призначений для моделювання миттєвого внутрішньосудинного введення лікарського препарату. Сюди входять класи: DrugMMImpulse InjectionSystem – підклас класу DelaySystemSolution, що описує праві частини рівнянь; DrugMMImpulseInjectionSystemGraph – підклас класу GraphConstruction для побудови графіків відповідних розв'язків; DrugMMImpulseInjectionSystemGraphMenu – клас-меню для побудови графіків; DrugMMImpulseInjectionSystemInputDataFrame – клас-фрейм для введення початкових даних та визначення параметрів моделі; DrugMMImpulseInjectionSystemLinearization – підклас класу DelaySystemSolution для проведення лінеаризації системи. Підпакети ConstantContinuousInfusion та ExtravascularRoute мають подібну структуру і призначені для моделювання сталої неперервної інфузії та введення лікарського препарату шляхом позасудинного русла.

Демо-версія проекту представлена в мережі Internet [18].

На рис. 1 показані вікна з внесеними параметрами для моделі позасудинного введення лікарського препарату та з графічним зображенням розв'язків моделі – концентрації лікарського препарату в шлунково-кишковому тракті та у всьому іншому тілі (включаючи печінку):

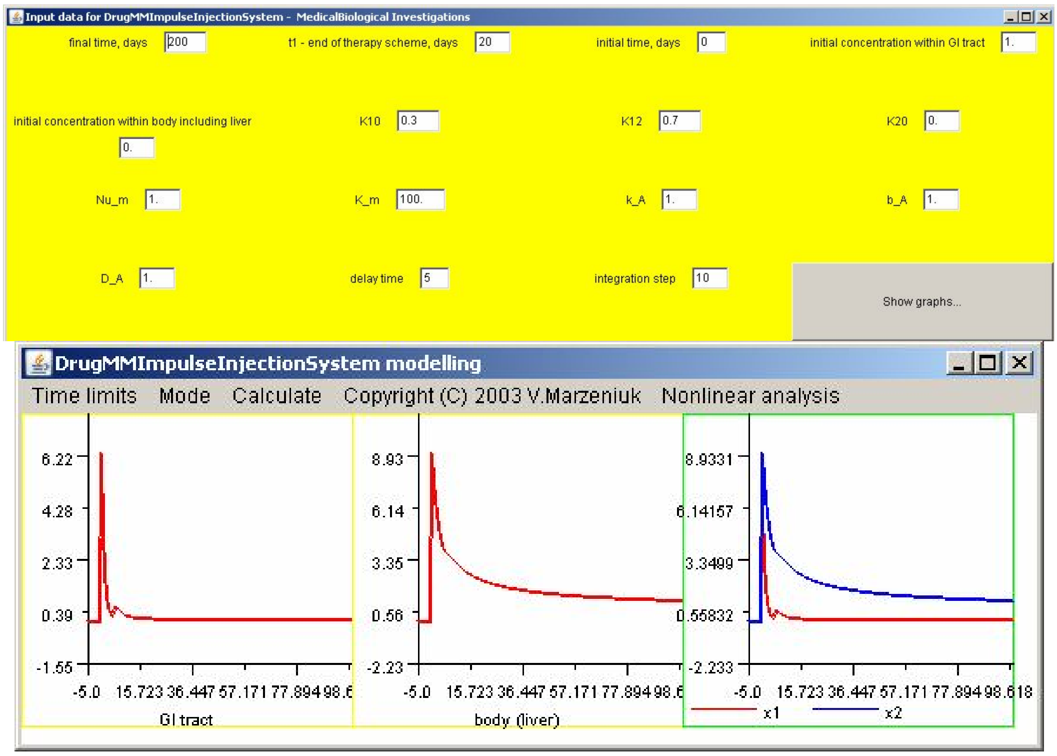


Рисунок 1

На рис. 2 показані вікна для вводу параметрів і з внесеними параметрами і отриманими розв'язками для моделі сталої неперервної інфузії лікарського препарату:

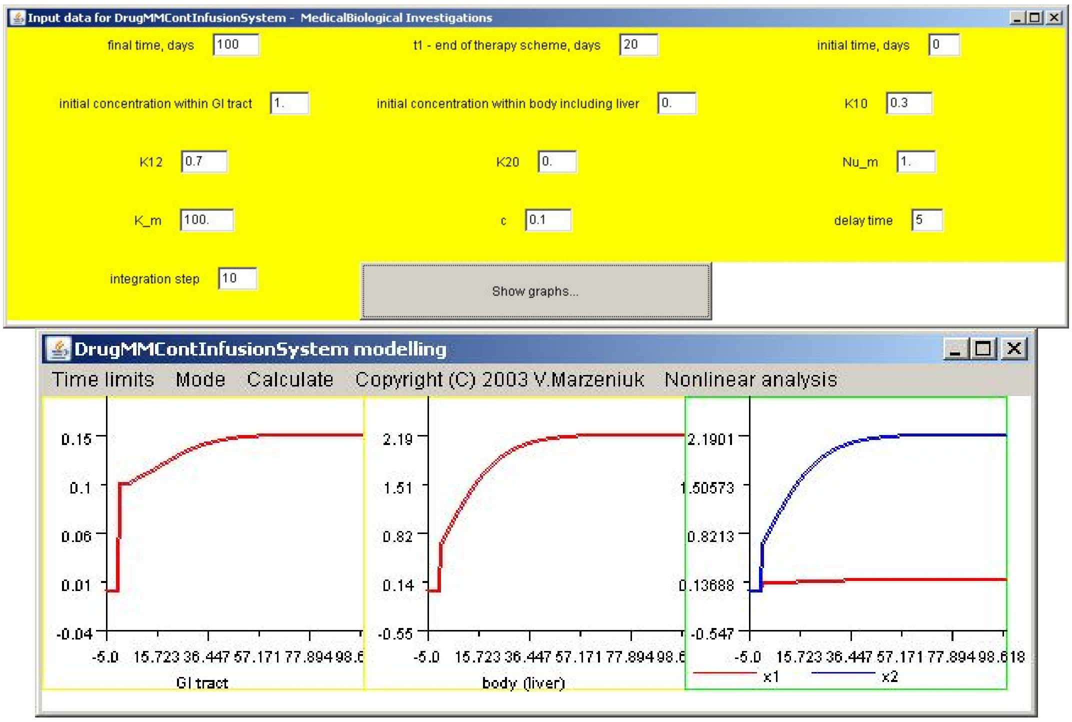


Рисунок 2

На рис. 3 показані вікна з внесеними параметрами та отриманими графічними розв'язками для моделі імпульсного введення лікарського препарату:

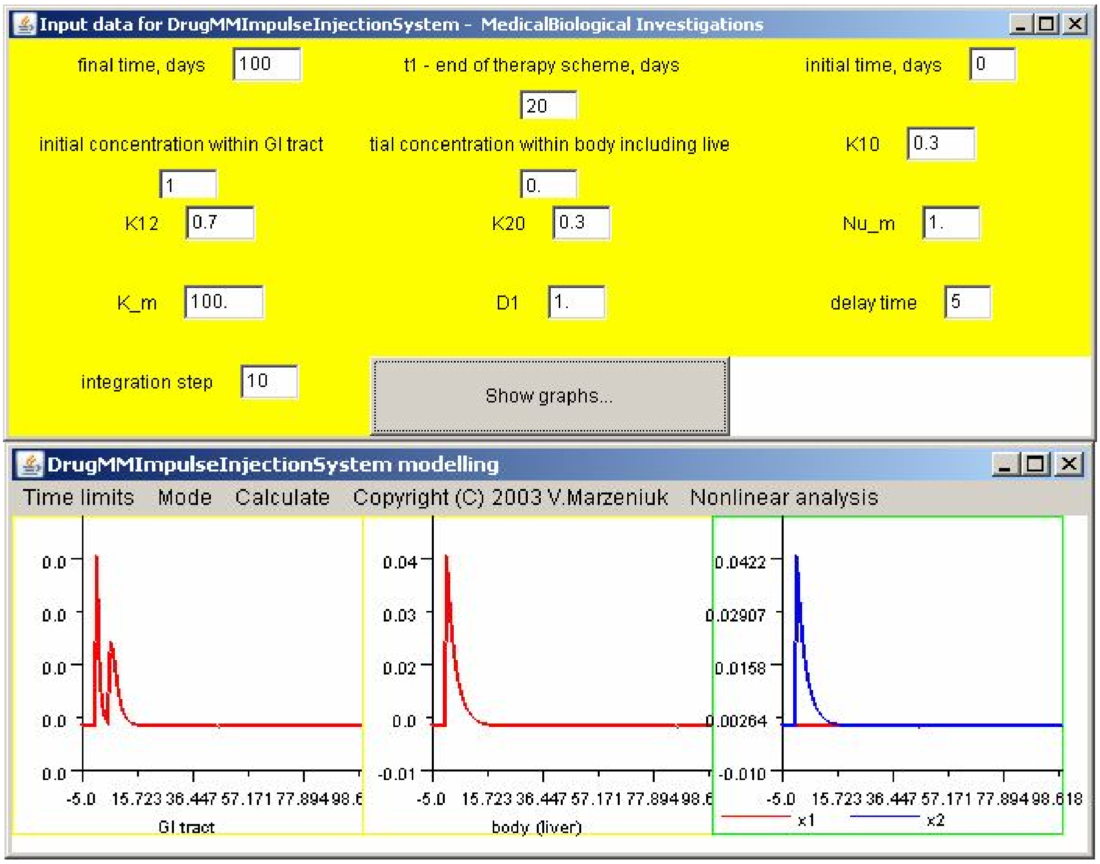


Рисунок 3

Висновки

Наявне програмне забезпечення, яке використовується у фармакокінетичних дослідженнях, має два суттєвих недоліки:

– програмний – воно, як правило, не є веб-інтегрованим;

– системний – відсутні засоби для моделювання ередитарних систем (з дискретно або неперервно розподіленим запізненням та ін.).

На основі проведеного аналізу програмних продуктів, які вже використовуються, було розроблене програмне середовище для фармакокінетики у вигляді бібліотеки Java-класів. В перспективі таке програмне середовище повинно бути орієнтоване на побудову і дослідження як компартментних, так і перфузійних моделей [19].

Література

1. Menzel D.B. Resources available for simulation in toxicology: specialized computers, generalized software and communication networks / D.B. Menzel, R.L. Wolpert, J.R. Boger // Drink Water and Health. – 1987. – № 8. – P. 229-254.
2. Burmaster D.E. Trivariate distribution for the height, weight, and fat of adult men / D.E. Burmaster, D.M.A. Murray // Risk Anal. – 1998. – № 8. – P. 385-389.
3. Easterling M.R. Comparative analysis of software for physiologically based pharmacokinetic modeling: simulation, optimization, and sensitivity analysis / M.R. Easterling, M.V. Evans, E.M. Kenyon // Toxicol Methods. – 2000. – № 10. – P. 203-229.

4. Reddy M.B. Physiological modeling of inhalation kinetics of octamethylcyclotetrasiloxane in humans during rest and exercise / M.B. Reddy, M.E. Andersen, P.E. Morrow [et al.] // Toxicol Sci. – 2003. – № 72. – P. 3-18.
5. Physiologically based pharmacokinetic models. Examples of their use in exposure and risk assessment / [Saleh M.A., Blancato J.N., Nauman C.H. eds.] // Biomarkers of human exposure to pesticides. – Washington, DC : American Chemical Society, 1994. – P. 264-283.
6. Haddad S. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation softwares / S. Haddad, M. Pelekis, K. Krishnan // Toxicol. – 1996. – № 85. – P. 113-126.
7. Holmes S.L. method for optimization of pharmacokinetic models / S.L. Holmes, R.C. Ward, J.D. Galambos [et al.] // Toxicol Methods. – 2000. – № 10. – P. 41-53.
8. Clark L.H. Framework for evaluation of physiologically-based pharmacokinetic models for use in safety or risk assessment / L.H. Clark, R.W. Setzer, H.A. Barton // Risk Anal. – 2004. – № 24(6). – P. 1697-1717.
9. Hoang K.C.T. Physiologically based pharmacokinetic models-mathematical fundamentals and simulation implementations // Toxicol Lett. – 1995. – № 79. – P. 87-98.
10. Karba R. Simulation tools in pharmacokinetic modelling / R. Karba, B. Zupancic, F. Bremsak // Acta Pharm Jugosl. – 1990. – № 40. – P. 247-262.
11. Ramsey J.C. A physiologically-based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans / J.C. Ramsey, M.E. Andersen // Toxicol Appl Pharmacol. – 1984. – № 73. – P. 159-175.
12. Dong M.H. Microcomputer programs for physiologically-based pharmacokinetic (PB-PK) modelling / M.H. Dong // Comput Methods Programs Biomed. – 1994. – № 45. – P. 213-221.
13. Rey T.D. Some aspects of using the SimuSolv program for environmental, pharmacokinetics and toxicological applications / T.D. Rey, W.A. Havranek // Ecological Modeling. – 1996. – № 86. – P. 277-282.
14. Johanson G. Spreadsheet programming: a new approach in physiologically based modeling of solvent toxicokinetics / G. Johanson, P.H. Naslund // Toxicol Lett. – 1998. – № 41. – P. 115-127.
15. Ball R. Cmatrix: software for physiologically based pharmacokinetic modeling using a symbolic matrix representation system / R. Ball, S.L. Schwartz // Comput Biol Med. – 1994. – № 24. – P. 269-276.
16. Nichols J. Three-dimensional visualization of physiologically based kinetic model outputs / J. Nichols, P. Rheingans, D. Lothenbach [et al.] // Environ Health Perspect. – 1994. – № 102. – P. 952-956.
17. Jonsson F. The Bayesian population approach to physiological toxicokinetic-toxicodynamic models – an example using the MCSim software / F. Jonsson, G. Johanson // Toxicol Lett. – 2003. – P. 143-150.
18. [Электронный ресурс]. –Режим доступу : http://intranet.tdmu.edu.ua/theacher/medkat/marcenuk/English/Scientific%20interests/Medical Biological Investigations.html.
19. Марценюк В.П. Компартментний та перфузійний підходи до побудови моделей фармакокінетики / В.П. Марценюк, І.Є. Андрущак // Медична інформатика та інженерія. – 2008. – № 3. – С. 7-16.

В.П. Марценюк, И.Є. Андрущак

Программная среда фармакокинетических системных исследований
В данной работе проведен анализ программного обеспечения, которое используется при проведении фармакокинетических исследований. Предложена веб-интегрированная программная среда, в состав которой входит библиотека Java-классов, позволяющая моделировать основные способы введения лекарственных препаратов.

V.P. Martsenyuk, I.Ye. Andrushchak

Software Environment for Pharmacokinetic System Research
The software used for pharmacokinetic research is analyzed in this work. Web-integrated software environment including Java-classes library is offered. It allows to simulate basic ways of drug inputs.

Стаття надійшла до редакції 03.06.2009.